



**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Unidad de Atención Médica Hospital de Infectología**  
**“Dr. Daniel Méndez Hernández”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**  
**Departamento de Infectología Adultos**

## **Título:**

Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

### **Tesista:**

**Rafael Arias Flores**

Residente de Tercer año de Epidemiología

Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

Instituto Mexicano del Seguro Social

### **Tutor:**

**Jesús Gaytán Martínez**

Medico Infectólogo

Jefe de Infectología Adultos

Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

Instituto Mexicano del Seguro Social

**Febrero 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Vo.Bo.**

---

**Dr. Benjamín Acosta Cázares**

Profesor titular del curso de Especialización en Epidemiología  
Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencias

---

**Dr. Jesús Gaytan Martínez**

Centro Médico Nacional “La Raza”  
Hospital de Infectología Adultos  
Jefe del Servicio de Infectología Adultos

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres por sus enseñanzas y apoyo que me han llevado a la culminación de otra etapa de mi vida

Agradezco a mis hermanos cuyo apoyo siempre ha estado presente en las buenas y en las malas

Agradezco a mis amigos, sin ellos la enseñanza otorgada nunca hubiera sido tan grada como lo fue.

## ÍNDICE

1. RESUMEN . . . . .	.5
2. ANTECEDENTES. . . . .	.7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .	.15
4. PREGUNTA . . . . .	.15
5. OBJETIVOS .. . . .	.16
6. JUSTIFICACIÓN . . . . .	.16
7. HIPÓTESIS . . . . .	.17
8. MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .	.17
8.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .. . . .	.17
8.2 TIEMPO, LUGAR Y PERSONA. . . . .	.17
8.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN. . . . .	.18
8.4 TAMAÑO DE MUESTRA. . . . .	.19
8.5 VARIABLES. . . . .	.20
8.6 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO. . . . .	.24
8.7 ANALISIS ESTADISTICO. . . . .	.26
9. ASPECTOS ÉTICOS . . . . .	.27
10. CONSENTIMIENTO INFORMADO. . . . .	.28
11. RECURSOS. . . . .	.29
12. RESULTADOS. . . . .	.30
13. DISCUSION. . . . .	.42
14. BIBLIOGRAFÍA . . . . .	.45
15. ANEXOS . . . . .	.48

## **1.- RESUMEN**

### **Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”**

Arias-Flores Rafael<sup>1</sup>, Gaytan-Martínez Jesús<sup>2</sup>, Mata-Marín José Antonio<sup>2</sup>  
Residente de Epidemiología Tercer Año, Medico Infectologo del Hospital de Infectología del CMN “La Raza”

#### **Objetivo**

Conocer la Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

#### **Material y Métodos.**

Se realizo un estudio transversal que incluyo a todo paciente del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” enviado al Grupo de Expertos en Resistencias a Antirretrovirales (GERA) del IMSS para ajuste de tratamiento de rescate que tuviera el diagnóstico de VIH, que presentara falla virológica con al menos 2 esquemas previos de tratamiento antirretroviral, así como estudio genotípico de mutaciones de resistencia a antirretrovirales de la carga viral del paciente y se excluyo a todo aquel que no tenga genotipo de una antigüedad mayor a 3 meses. La identificación de las resistencias a antirretrovirales por genotipo fue a través del algoritmo de CREST Versión 12 febrero del 2006. Esta información fue descrita mediante frecuencias simples y relativas con intervalos de confianza del 95%.

#### **Resultados.**

Se estudio un total de 178 pacientes con una media de edad de  $41.2 \pm 12$  años, de los cuales 161 (90.4%) eran hombres. El tiempo de uso de ARV tuvo una mediana de 129 meses (InterQuartiles de 100, 153), una mediana de esquemas de ARV de 5 (IQ de 4, 7) y una mediana de de ARV de 11 (IQ 9, 13). Las mutaciones más frecuentes para los ITRAN fueron en el grupo de las Mutaciones Análogas a los Timidimicos (MAT) la M41L con el

62%, la D67N con 52.2%, 210W con 47.5%, 215Y con 53.6%, 215F con 24%, K70R con 29.6%, 219E con 14.5% y la 219Q con 19%.

En cuanto a las mutaciones no MAT se observó una prevalencia para la M184V del 79.9%, para la D67 G/N/S del 57%, para la V118I del 37.4%, para la L74V del 22.9% y para la E44D del 17.3%. Las mutaciones que generan resistencia a los ARV del grupo de los ITRnAN fue para la K103N del 30.2% y para la Y181C del 19%. Las mutaciones de resistencia para los IP tuvieron una prevalencia para la L90M del 56.4%, para la V82 A/F/T/S del 50.8%, para la M46I del 38.5%, para la I84V del 35.8%, para la I47 A/V del 16.2%, para la M46L del 12.3% y para la G48V del 12.3%. Al traducirse en resistencia, se observó, en el grupo de los ITRAN hasta una resistencia del 90% para la d4T, en el grupo de los ITRnAN una resistencia del 61.2% para la NVP y en el grupo de los IP del 81% para el ATV. En cuanto a los ARV de amplia barrera genética se observó una resistencia a DRV del 8.4% y TPV 18.5%.

### **Conclusión.**

La elección del tratamiento antirretroviral en los pacientes multi-tratados con falla viral es un gran reto debido a la alta prevalencia de mutaciones y resistencia superior a los pacientes NAIVE. Es recomendable el uso de mapeos genéticos de resistencia del virus antes de iniciar la elección de un tratamiento antirretroviral.

## **2.- ANTECEDENTES**

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, Debido a que existen 33.4 millones de pacientes que viven con la enfermedad, 2.7 millones de nuevos casos anuales y 2 millones de individuos (la mayoría joven en edad productiva) que fallecen cada año. **(1)**

Afortunadamente, en la actualidad se ha observado un cambio sustancial en la expectativa de vida del paciente con infección por VIH, puesto que antes del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) la expectativa de vida se reducía en promedio 17 años (2), en tanto en el momento actual esta tasa se encuentra próxima a la de mortalidad general (3).uno de los retos principales del paciente infectado por el VIH para lograr una mejor expectativa de vida, es la obtención de un tratamiento antirretroviral (TARV) adecuado. (4)

Un TARV adecuado incluye elegir un régimen con adecuada potencia farmacológica, mínimas interacciones farmacológicas, adecuada tolerancia del régimen y eficacia virológica, la ausencia conlleva a inadecuada supresión virológica con el consecuente desarrollo de droga-resistencia. La falla virología al TARV se ha convertido en un problema grave para el paciente debido a la aparición de resistencia a los antirretrovirales que dificultan la elección de un nuevo esquema que cumpla con los requisitos de “tratamiento adecuado”. **(5)**

El VIH tiene gran variabilidad genética, condicionado por la transcriptasa reversa, lo cual le permite adquirir mayor patogenicidad, virulencia, tropismo y resistencia farmacológica. **(6)**



La identificación de las mutaciones de resistencia a los ( antirretrovirales) ARV se realiza tras la amplificación de la estructura del gen *pol* del virus. Que codifica ciertas regiones como la transcriptasa reversa y la proteasa. Esta mutación se reporta en una secuencia de tres secciones, la primera es una letra del abecedario que indica el aminoácido que normalmente se encuentra, la segunda parte es un número consecutivo que indica la posición en el que se encuentra la mutación en el gen y la última parte es el aminoácido que se encuentra en lugar del esperado, ejemplo: M184V, donde la metionina (M) es el aminoácido que normalmente iría en la posición 184 y la valina (V), es el aminoácido que se encuentra de forma anómala en lugar del aminoácido M. Las mutaciones son clasificadas de acuerdo a los 3 grupos de ARV más usados: Los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogo Nucleosido (ITRAN), los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos Nucleosidos (ITRnAN) e Inhibidores de la Proteasa (IP). Las mutaciones tienen distinto peso para distintos ARV, por lo que para evaluar la resistencia que tiene un perfil de mutaciones existen diversas bases de datos, destacando la base de datos de Stanford disponible en línea y el algoritmo de CREST Versión 12 febrero del 2006. (7)

En 1993 fue reportado por primera vez resistencia a un ARV, en este caso la zidovudina (ZDV), a la fecha el panorama ha empeorado con la aparición tanto de mutaciones en el paciente sin experiencia a TARV o naïve a tratamiento, como en el paciente con experiencia previa a tratamiento. (8)

Risting MB *et al* en San Luis, observó un aumento en la prevalencia de mutaciones en pacientes sin experiencia previa a tratamiento antirretroviral (o naïve). En aquellos pacientes tratados de 1996 a 1998 se observó una prevalencia del 4% (1/27), con la mutación K70R en un paciente, seguida de las mutaciones, M41L, M46I, T215Y, T69A, V82I, K103R, L63P, V77I, M36I, L33V, L10I, L63R, L63V, A71T, y L63P, cada una en un

paciente distinto, mientras que en el grupo atendido de 1999 al 2001 la prevalencia solo fue del 17% (7/62), con más mutaciones de importancia, como la M41L y M46I en un paciente, T215Y, L90M, G190A, T215D, K70R y K103N en otros paciente individualmente **(9)**.

Un estudio realizado en 40 ciudades de Estados Unidos en 317 pacientes naïve a TARV, encontró que el 10% de los sujetos tenían resistencia basal a antirretrovirales por mutaciones del virus, con prevaecía mayor en la raza blanca que en la negra o latina. Las mutaciones asociadas a resistencia a antirretrovirales más frecuentes fueron de acuerdo al patrón de resistencia definido por Stanford del 7% para cualquier ITRAN, del 6% para cualquier ITRnAN y < 1% para cualquier IP. Entre las mutaciones mas prevalentes se informo la K103N (3%), la K101E (2%), D76N (1%), M41L (1%) y G190A (1%) con la conclusión de que las mutaciones continúan en aumento, por lo que es necesario un mapeo del patrón de mutaciones de pacientes infectados antes de iniciar tratamiento **(10)**

En Italia, en 255 pacientes infectados por VIH sin experiencia previa a TARV del 2004 al 2007 se encontró una prevalencia del 5.9% de alguna resistencia mayor, mientras que por grupos de fármacos el 2.8% de los pacientes presentó resistencia a los ITRAN, el 3.5% a los ITRnAN y el 0.4% a los IP. Las mutaciones encontradas para los ITRAN fueron L210W (2.3%), T215D/S (2.1%), M41L (1.6%), T215Y (0.8%), D67N (0.4%), T69D (0.4%), M184V (0.4%). Las mutaciones encontradas para los ITRnAN fueron K103N (2.7%), L100I (0.8%), K101E (0.8%), P225H (0.4%) y para los IP fue la L90M (0.4%). **(11)**

En un análisis retrospectivo del perfil de resistencias en pacientes pediátricos se reportó a 24 niños sin experiencia previa a antirretrovirales y 23 con experiencia . No se demostró patrón de resistencia primaria en pacientes naïve a TARV, sin embargo en pacientes con tratamiento, se encontró resistencia por lo menos a algún ITRAN en el 95.6% de los

pacientes, para los ITRnAN en el 60.8% y para los IP en el 95.7%. Las mutaciones más frecuentes fueron la T215 (69.6%), M184 (56.5%), D67 (47.8%), M41 (43.5%), K219 (34.8%), K103 (39.1%), Y181 (17.4%), L90 (21%) y la M46 (17,4%) respectivamente **(12)**

En una corte de Bélgica y Luxemburgo de 65 pacientes tratados, de los cuales 20 se trataron con 25 distintos antirretrovirales en 34 regímenes. Las mutaciones encontradas fueron la V71I, L90M y I89V para los IP y la M184V, Q151M, V111I y K65R para los ITRAN. Sin embargo el tamaño de la muestra de 9 pacientes con mutaciones, no permitió hacer conclusiones sobre el papel de los tratamientos previos en la aparición de las mutaciones, aunque si el identificar una tasa menor de resistencia con mejor respuesta viral en aquellos pacientes cuyos esquemas incluían un IP. **(13)**

En un estudio realizado en Brasil, de 2004 a 2007 se investigo las mutaciones de 95 pacientes de los cuales 50 no tenían experiencia previa a antirretrovirales, el 14% de los pacientes naïve a TARV tenía resistencia a los ITRAN, mientras que en pacientes con experiencia previa a tratamiento ocurrió a ITRAN 21%, el 5.2% tuvo un patrón de resistencia tanto para los ITRAN como para los IP, por separado, se encontró resistencia a IP de 2.6%. Las mutaciones más frecuentes para los ITRAN fueron la M184V (en 4 pacientes) M41L (en 5 pacientes), T215Y (en 5 pacientes) y L210W (en un paciente). Las mutaciones encontradas a IPs fueron la L33F (dos pacientes), y en un caso respectivamente L24I, D30N, I54V y N88D, las mutaciones a los ITRnAN fueron la K103N (3 pacientes), G190A (en dos pacientes), Y181C (1 paciente) y Y188L (en 1 paciente). **(14)**

Uno de los pocos estudios que ha analizado únicamente a pacientes con falla virológica fue realizado en 41 pacientes en Korea de 2004 a 2006, donde se demostró que el 97.6% presentó nivel de resistencia intermedia a alta a 2 o más drogas del régimen de HAART. La mutación más frecuente fue la M184V/I (87.7%), seguida de T215Y/F (41.5%) M41L

(24%) para los ITRAN, mientras que para IP fueron la M46I/L (34%), I54V (24%), D30N (24%) y V82A/T/S (24%), para los ITRnAN K103N (24%). Se encontró que pacientes manejados previamente con LMV, EFV, NFV, y LPV/RTV fueron los que más se asociaron a mutaciones de resistencia de nivel intermedio y alto, mientras que la susceptibilidad a ZDV y d4T se mantuvo en más de la mitad de los pacientes que recibieron este esquema. Se observó que al elegir un nuevo esquema de rescate, el 97.6% estaba tomando uno o más antirretrovirales a los que ya se tenía resistencia y en el 43.9% de los casos se proporcionó un esquema con resistencia a todos los ARV elegidos. **(15)**

En 2010 se han realizado diversos estudios preliminares que han actualizado el panorama del comportamiento de las mutaciones a antirretrovirales tanto en pacientes sin experiencia previa a TARV como en aquellos con experiencia, por ejemplo, en Nigeria se observó en 100 pacientes con experiencia previa a tratamiento y en 25 sin experiencia previa, que 7 (5.4%) de los pacientes fueron resistentes a los ITRnAN. La mutación más frecuente fue la M184V (69% en el subtipo G y 74% en el subtipo CRF02), Y181C (48% para el subtipo G y 44% para el CRF02). En mutaciones de análogos a timidina (TAM) la mutación más frecuente fue K70R en el subtipo G (30%) y en el subtipo CRF02 (11.5%) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ), al igual que la mutación D67N, en 24% en el subtipo G y 9.6% en el subtipo CRF02 ( $p = 0.05$ ), lo que demuestra que cada subtipo del VIH tiene tendencia por distintas mutaciones. **(16)**

Bermudez-Aza EH et al en 61 pacientes de Brazil con experiencia a tratamiento y en 101 pacientes sin experiencia previa, encontró 13 (8.1%) pacientes con mutaciones de resistencia a IP, 35 (21.7%) a ITRAN y 23 (14.2%) a ITRnAN. La mutación a ITRAN más común fue la M184V (21 casos) y a ITRnAN fue K103N (16 casos) sin diferenciar entre tratados y no tratados previamente. **(17)**

Por otra parte Saravanan S *et al* presento un estudio realizado en 87 pacientes infectados con VIH experimentados en el sur de la India, encontrando las siguientes mutaciones de resistencia mayores para IP: M46I (53%), I54V (46%), V82A (45%), L90M (39%), otras (<20%). Se observo una prevalencia de 3% a mutaciones de resistencia a darunavir (DRV) sin dar a conocer otro tipo de mutaciones prevalentes ni resistencias a otros antirretrovirales. **(18)**

El trabajo con mayor número de pacientes incluidos ha sido el realizado por Inocêncio LA *et al*, quien incluyo un total de 3,829 pacientes de 2002 a 2010 en Brasil, encontrando que la mutación M184V es la más prevalente con 69% y que el 45% de los pacientes mostro por lo menos una mutación de resistencia a ITRAN, el 78% a ITRnAN y el 23% a IP, sin embargo no conoce el tipo de tratamiento previo que tenían los pacientes o a que fármaco se tenía mayor resistencia con las mutaciones observadas. **(19)**

En África un estudio en 839 pacientes encontró que 612 tenían por lo menos una mutación cualquiera de resistencia, 35 (5.7%) por lo menos tenían una mutación de resistencia a IP, 519 (84.8%) a algún ITRAN, 524 (85.6%) a cualquier ITRnAN, 436 (71%) tanto a ITRAN como a ITRnAN y 15 (2.5%) tanto a ITRAN, como ITRnAN y a IP. Las mutaciones más frecuentes fueron M184V (61.7%) y K103N (43.8%). **(20)**

En Panamá se tiene un estudio realizado en 145 pacientes, encontrando que el 73% tiene por lo menos una mutación de resistencia a algún antirretroviral, con mas alta prevalencia en los ITRAN (15.1%), seguido de ITRnAN (11.3%) y por último IP (1.9%). El 84% de los pacientes mostro resistencia a los ARV de primera línea (Efavirenz, LMV o ZDV), resaltando que aunque etravirine no se utilizaba en ese momento en el país, se había observado una resistencia a este ARV en 17% de los casos. **(21)**

En una cohorte realizada en cooperación con Brazil, Argentina y México en mujeres que llevaron TARV como profilaxis para evitar la transmisión perinatal con seguimiento de 6 a 12 semanas del posparto se observó que 19 (16%) de 118 de las pacientes desarrolló mutaciones primarias al esquema usado (2 ITRAN + 1 IP o +1 ITRnAN) y que se asoció a la complejidad y número de regímenes recibidos. **(22)**

En México el único trabajo publicado es el realizado por Escoto-Delgado M *et al* en 96 pacientes sin experiencia previa a tratamiento, informó que 83 (86%) pacientes tenían por lo menos una mutación de resistencia a ARV y 15 (16%) resistencia a un ARV. La mutación más frecuente para los ITRAN fue la T215Y/C (3%) D67N/S, T69N y M184V (2%). Para los ITRnAN fueron K103N/R (6%), Y181C (3%) y la G190A (2%). El 6% de los pacientes mostró resistencia a delavirdine, 4% a efavirenz y 2% a nelfinavir y lamivudina, sin embargo este reporte incluye únicamente pacientes sin experiencia previa a tratamiento lo cual impide conocer con exactitud el perfil de mutaciones predominante en pacientes que han tenido falla viral a tratamiento y cuya elección del tratamiento de rescate es más incierto. **(23)**

El reporte más reciente en México es el que se tiene por Vidal-Laurencio E *et al* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición del servicio de Infectología, se analizaron 348 casos, de los cuales 260(74.7%) tuvieron resistencia a uno o más antirretrovirales. Se observó resistencia a ITRnAN en 177 (68%) de los casos, la mayoría tenían un tratamiento previo con este tipo de medicamentos. Las mutaciones más comunes fueron 103N (44.6%), 181C (23.2%), 190A (23.2%) y 90I (13%). En 17 (9.6%) casos se observó resistencia a etravirine, con el antecedente en el 53% del uso de NVP, del 17.6%

con EFV y del 23.5% con ambos. La mutación más común para IP fueron la 90M (41.5%), 54V (27.7%), 46I (26.9%), 84V (17.7%) y la 82A (16.2%). Quince casos (5.7%) tuvieron resistencia a darunavir, con un antecedente promedio del uso de 3 IP previos y ninguno con amprenavir o fosAmprenavir. **(24)**

### **3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La resistencia a los antirretrovirales en pacientes infectados con VIH multi-tratados se ha incrementado en todo el mundo; sin embargo, existe poco conocimiento acerca de la resistencia a antirretrovirales a nivel internacional y esa falta de información se acentúa en nuestro país ya que existe menor información sobre las mutaciones a antirretrovirales en pacientes multi-tratados, lo que dificulta la elección de un mejor tratamiento en estos pacientes, por lo tanto, el médico enfrenta una seria carencia de conocimientos cuando se enfrenta a un pacientes con falla viral multi-tratado.

Es necesario conocer la prevalencia y el patrón de resistencias al que se enfrentan los médicos tratantes de VIH, dicha información proporcionará un panorama más amplio para la optimización del tratamiento en pacientes multi-tratados del IMSS.

### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”?



## **5.- OBJETIVO**

Conocer la Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”

### **5.1 .- Objetivo secundarios**

- Determinar la prevalencia de resistencia a los ARV por su genotipo
- Determinar el riesgo de resistencia a los ARV por su genotipo de acuerdo al antecedente de uso de otros ARV

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio ofrecerá un panorama confiable de la prevalencia y patrón de resistencias en los pacientes del IMSS.

La información obtenida sustentará la evaluación y rescate antirretroviral empírico que se realiza en nuestro país, el cual al ser de recursos limitados, no se tiene acceso constante a genotipos para el rescate virológico de los pacientes.

Se ofrecerá a los médicos tratantes de VIH una idea de la prevalencia y patrón de resistencias que se desarrolla en falla viral con múltiples terapias de rescate.

El paciente se beneficiará ampliamente de los resultados debido a que un mejor conocimiento de las resistencias a antirretrovirales optimizará la elección del tratamiento de rescate y por consiguiente, una mejor expectativa de vida.

## **7.- HIPOTESIS**

La prevalencia de las mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” genera una resistencia superior al 50% para los antirretrovirales.

## **8.- MATERIAL Y METODOS**

### **8.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

*Estudio transversal de prevalencia*

- a) Por el control de la maniobra experimental por el investigador: OBSERVACIONAL
- b) Por la medición del fenómeno en el tiempo: TRANSVERSAL
- c) Por la presencia de un grupo control: DESCRIPTIVO
- d) Por la dirección del análisis: TRANSVERSAL

### **8.1.- CARACTERÍSTICAS DEL TIEMPO, LUGAR Y PERSONA.**

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), los pacientes que se encuentren en falla viral posterior a 2 regímenes de tratamiento son enviados al Grupo de Expertos en Resistencias a Antirretrovirales (GERA) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), para la elección de una terapia de rescate.

El Hospital de Infectología siguiendo esta pauta, envía a sus pacientes en falla a dicho comité con los requisitos solicitados, que incluyen un perfil de mutaciones de resistencia del virus.

Durante el periodo de Julio del 2010 a diciembre del 2010 se identificó todo caso que se envió al GERA por el grupo de investigadores, a estos pacientes se les realizó una ficha de identificación, valoración de variables clínico-paramétricas y se realizó un historial de ARV utilizados.

Esta información fue capturada y analizada para su vaciamiento en una base de datos en SPSS V. 15 para su posterior análisis.

### **8.3.- CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se incluirán todos los casos enviados al GERA que cuenten con los siguientes criterios:

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Casos enviados al GERA

Pacientes con diagnóstico de infección por VIH confirmado por WesternBlot

Pacientes en falla virológica con al menos 2 esquemas previos de tratamiento antirretroviral.

Historia de antirretrovirales usados completa

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

Cuestionario con información incompleta de los datos anteriormente mencionados

Sin genotipo actual (3 meses)

Genotipo sin presión selectiva de retrovirales

#### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

No se visualizaron.

#### 8.4.- CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Aunque se tomaran en cuenta todos los casos que sean referidos al GERA para su elección de esquema antirretroviral de rescate que cumplan los criterios de selección, se realizó el siguiente cálculo de tamaño mínimo de muestra dando como resultado un tamaño mínimo de 88 pacientes:

Donde:

$z= 1,96$  para el 95% de confianza

$p= 50\%$

$q= 1- 50\%$

$d= 10$

$N= 600$

$n= 88$  pacientes.

## 8.5.- DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

Variable: **Mutación que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral.**

**Definición operativa:** Resultado de estudio genético de la carga viral del paciente multi-tratado. Estas mutaciones se darán importancia de acuerdo a al algoritmo de CREST Versión 12 febrero del 2006 (ver ANEXOS), las cuales son las siguientes:

**Tipo de variable:** Cualitativo

ITRAN		ITRnAN				IP
TAMS	Otras					
M41L	E44A	A71I	L10V	A71T	K20R	V90I
D67N	E44D	A71T	L24I	G73A	K20V	A98G
K70R	A62V	A71V	L33F	G73C	K43T	L100I
L210W	K65R	D30N	L33I	G73S	L10F	K101E
T215F	D67	E35G	L33V	G73T	L10I	K101H
T215Y	T69N	F53L	L63P	V82A	L10R	K101P
K219E	T69S	G48M	L76V	V82F	I84V	K103N
K219Q	T69G	G48V	L89V	V82S	L89V	K103S
	L74V	G73A	L90M	V82T	G48V	K103T
	V75T	G73C	M36I	I84V	I54L	V106A
	V75I	G73S	M36L	I13V	I54V	V106I
	V77L	G73T	M36V	K20V	L63P	V108I
	F116Y	H69K	M46I	L33F	A71I	E138A
	V118I	I13V	M46L	E35G	A71T	V179D
	Q151M	I47A	N88D	M36I	T74P	V179F
	M184V	I47V	Q58E	K43T	L76V	V179T
	Y115F	I50L	T74P	M46L	I84V	Y181C
		I50V	V11I	I47V	V11I	Y181I
		I54A	V32I	I54A	V32I	Y181V
		I54L	V82A	I54M	L33F	Y188C
		I54M	V82F	I54V	I47V	Y188L
		I54S	V82L	Q58E	I50V	V189I
		I54T	V82S	H69K	I54L	G190A
		I54V	V82T	T74P	I54M	G190S
		I84V	M36V	V82L		H221Y
		K20I	M46I	V82T		P225H
		K20M	M46L	N88D		M230L

**Unidades de medición:** Presencia/Ausencia

Variable: **Perfil de Resistencia a Antirretrovirales.**

**Definición operativa:** Resistencia a los diferentes antirretrovirales por las mutaciones identificadas según el algoritmo de CREST Versión 12 febrero del 2006 (ver Anexos)

<b>ITRAN</b>	<b>ITRnAN</b>	<b>IP</b>	
Abacavir (ABV)	Efavirenz (EFV)	Fosamprenavir (fAPV)	Atazanavir (ATV)
Didanosina (ddI)	Nevirapina (NVP)	Indinavir (IDV)	Tipranavir (TPV)
Emtricitabina (FTC)	Etravirina (ETR)	Nelfinavir (NFV)	Darunavir (DRV)
Lamivudina (LMV o LMV)	Etravirine (ETV)	Ritonavir (RTV)	
Estavudina (d4T)		Saquinavir (SQV)	
Zidovudina (ZDV o 3TC)		Lopinavir (LPV)	
Tenofovir (TDF o TFV)			
Zalcitabina (ddC)			

**Unidades de medición:** Presencia/Ausencia

## ***VARIABLE INDEPENDIENTE***

Variable: **Edad**

**Definición operativa:** Años cumplidos referidos por el paciente

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** Continuo

**Unidades de medición:** 1, 2, 3, 4, 5...  $\infty$  años.

Variable: **Sexo**

**Definición operativa:** Condición orgánica, masculina o femenina a la que se identifica de nacimiento al paciente

**Tipo de variable:** Cualitativo

**Categoría:** Nominal

**Unidades de medición:** Masculino, Femenino

Variable: **Tiempo de Evolución**

**Definición operativa:** Años transcurridos desde el diagnóstico de VIH hasta el momento del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** Continuo

**Unidades de medición:** 1, 2, 3, 4, 5...  $\infty$  años.

Variable: **Tiempo de Evolución con tratamiento ARV**

**Definición operativa:** Años transcurridos desde el inicio del tratamiento ARV de VIH hasta el momento del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** Continuo

**Unidades de medición:** 1, 2, 3, 4, 5...  $\infty$  años.

Variable: **Numero de esquemas utilizados**

**Definición operativa:** Numero de esquemas de antirretrovirales utilizados hasta el inicio del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** discontinuo

**Unidades de medición:** 1, 2, 3, 4, 5...  $\infty$  Esquemas.

Variable: **Antirretrovirales usados**

**Definición operativa:** Antirretroviral utilizado hasta el inicio del estudio.

**Tipo de variable:** Cualitativo

**Categoría:** Nominal

**Unidades de medición:**

<b>ITRAN</b>	<b>ITRnAN</b>	<b>IP</b>		<b>Otros</b>
Abacavir (ABV)	Efavirenz (EFV)	Fosamprenavir (fAPV)	Atazanavir (ATV)	Enfurvitide (ENF o T20)
Didanosina (ddl)	Nevirapina (NVP)	Indinavir (IDV)	Tipranavir (TPV)	Maraviroc (MRV)
Emtricitabina (FTC)	Etravirina (ETR)	Nelfinavir (NFV)	Darunavir (DRV)	Raltegravir (RAL)
Lamivudina (LMV o LMV)	Etravirine (ETV)	Ritonavir (RTV)		
Estavudina (d4T)		Saquinavir (SQV)		
Zidovudina (ZDV o 3TC)		Lopinavir (LPV)		
Tenofovir (TDF o TFV)				
Zalcitabina (ddC)				

Variable: **CD4+**

**Definición operativa:** Numero de linfocitos CD4+ encontrados en los pacientes al inicio del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** Discontinuo

**Unidades de medición:** 0,1, 2, 3, 4, 5...100... 300...400...  $\infty$  células CD4+ por ml

Variable: **Carga viral**

**Definición operativa:** Numero de copias encontradas por ml al inicio del estudio.

**Tipo de variable:** Cuantitativo

**Categoría:** Discontinuo

**Unidades de medición:** 0, 41...100... 3000000...40000000...  $\infty$  copias por ml



## **8.6.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Todo paciente con falla viral a dos o más esquemas de tratamiento son enviados al GERA para la elección de un nuevo tratamiento de rescate. El Hospital de Infectología siguiendo esta pauta, envía a sus pacientes en falla a dicho comité con los requisitos solicitados, que incluye un perfil de mutaciones de resistencia del virus.

La toma de muestra sanguínea para la identificación del perfil de mutaciones fue realizada posterior a la identificación del sujeto por el médico tratante o investigador como paciente con VIH multi-tratado con falla viral previo al envío al comité del GERA. Esta muestra fue tomada por el médico tratante o por los investigadores en un tubo con EDTA con una cantidad aproximada de 2 mL. de sangre y mínima de 0.6mL. Las muestras fueron congeladas para su transporte, con duración aproximada hasta de 3 meses. Cada muestra fue financiada por el grupo GERA para su envío al laboratorio QuestDiagnostic donde se realizó ampliación por PCR del HIV-1 RNA y posteriormente secuenciación automatizada de DNA. La ampliación incluye 600-bp regiones, incluidos el HR-1 y el HR-2 del GP41. La prueba usa un secuenciador de aplicación automática del DNA capilar que se usa como control de una muestra que contiene todas las mutaciones conocidas. La sensibilidad del equipo referido es superior al 95% con una carga viral de 400 copias/mL

Al caso identificado también se le realizó un interrogatorio donde se incluyó una ficha de identificación, valoración de variables clínico-paramétricas y un historial de ARV utilizados.

El análisis del perfil de mutaciones para identificar aquellas con relevancia se realizó a través del algoritmo de CREST Versión 12 febrero del 2006 (**Ver Anexos**)

La información generada por estos casos fue capturada en una base de datos para su análisis en el paquete estadístico SPSS versión 15. Esta información fue descrita mediante frecuencias simples y relativas con intervalos de confianza del 95%. Al finalizar la aprobación de tesis se iniciara el escrito para el escrito final para su publicación.

## 8.7.- ANÁLISIS DE DATOS

### A. Forma de captura y validación de la información en la computadora.

La recolección y captura de los datos se hará posterior a la organización e integración de la información de cada paciente que cumpla los criterios de inclusión.

### B. Forma en que se describirán los datos:

Las variables se describirán como continuas de razón y cualitativas nominales. Las pruebas estadísticas a utilizar serán:

- **Análisis descriptivo:** Frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. Proporciones e intervalos de confianza 95%.
- **Análisis bivariado:** Se realizara razón de momios de prevalencia para calcular el riesgo de asociación del antecedente de un ARV del mismo grupo para el desarrollo de resistencia de los ARV de amplia barrera genética (DRV, TPV y ETV)
- **Análisis multivariado:** Se realizara razón de momios ajustado por cada ARV del mismo grupo para calcular el riesgo de asociación del antecedente de un ARV del mismo grupo para el desarrollo de resistencia de los ARV de amplia barrera genética (DRV, TPV y ETV)

### C. Paquetes estadísticos a utilizar:

SPSS versión 15

## **9.- FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS**

El tipo de estudio a realizado es descriptivo, por lo que no se realizó manipulación de alguna variable que perjudicara la autonomía del paciente ni que afectara el principio de beneficencia-no maleficencia del individuo. Este protocolo estuvo regido por los principios especificados en la Declaración de Ginebra con su corrección más reciente en la 46<sup>a</sup> Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, en Estocolmo, Suecia, realizada en septiembre del 2004 y la Declaración de Helsinki enmendada en la 52<sup>a</sup> Asamblea General, Edimburgo, Escocia en octubre del 2000, con nota de clarificación del párrafo 30 realizada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial realizada en Tokio del 2004.

La realización del presente estudio se encuentro también dentro de la Ley General de Salud de la República Mexicana clasificando el riesgo al paciente como menor al mínimo.

## **10.- HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Con atención a lo establecido por las distintas instituciones de investigación en salud se realizo una hoja de consentimiento informado, haciendo énfasis al consentimiento tanto verbal como escrito y se recalcará el hecho que esta información será de estricta confidencialidad. (Hoja de Anexo 1)

## **11.- RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS.**

1. Rafael Arias Flores

Médico Residente del 3er año de la especialidad en Epidemiología

Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo a Contingencias

2. Jesús Gaytán Martínez

Médico Jefe de Servicio de Infectología adultos del Hospital de Infectología

“Dr. Daniel Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional “La Raza”

Miembro del GERA-1

3. José Antonio Mata Marín.

Médico Adscrito al servicio de Infectología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel

Méndez Hernández”, Centro Médico Nacional “La Raza” Miembro del GERA-1

### **RECURSOS MATERIALES:**

1. Hojas de recolección de datos.
2. Bolígrafos y lápiz
3. Una computadora
4. Hojas blancas

### **RECURSOS FINANCIEROS.**

1. Los impresos, así como el computador serán financiados por los investigadores.
2. El genotipo de las mutaciones de resistencia a ARV del VIH no requiere de financiamiento externo, debido a que se realizara con los recursos proporcionados para el grupo GERA del IMSS.

## 12.- RESULTADOS

Se estudiaron 178 pacientes con diagnóstico de VIH multi-tratados con falla viral con una media de edad de  $41.2 \pm 12$  años, de los cuales 161 (90.4%) eran hombres y 17 (9.6%) mujeres. El tiempo de uso de ARV tuvo una mediana de 129 meses (InterQuartiles 25%, 75% de 100, 153), mediana de esquemas de ARV de 5 (IQ de 4, 7), mediana de ARV de 11 (IQ 9, 13) y de carga viral de 34,795 (IQ 8650, 97000), de CD4 de 223 (IQ 109, 300). El estadio clínico en el cual se encontraban los pacientes con A1 a A3 fue de 29 (16.3%), B2 y B3 39 (19.1%), C2 9 (5.1%) y con C3 106 (59.6%).

<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes</b>	
<b>Característica</b>	<b>N = 178</b>
<b>Edad</b> – Media ± DE	41.2 ± 12
<b>Hombres</b> – no. (%)	161 (90.4)
<b>Estado Civil</b>	
<b>Casados</b> – no. (%)	6 (3.4)
<b>Divorciados</b> – no. (%)	8 (4.5)
<b>Solteros</b> – no. (%)	99 (55.6)
<b>Unión Libre</b> – no. (%)	58 (32.6)
<b>Viudos</b> – no. (%)	6 (3.4)
<b>Localidad</b>	
<b>DF</b> – no. (%)	56 (31.5)
<b>Centro</b> – no. (%)	9 (16.1)
<b>Guerrero</b> – no. (%)	27 (48.2)
<b>Magdalena</b> – no. (%)	12 (21.4)
<b>Polanco</b> – no. (%)	4 (7.1)
<b>San Ángel</b> – no. (%)	2 (3.6)
<b>Santa María Rivera</b> – no. (%)	2 (3.6)
<b>Estado de México</b> – no. (%)	122 (68.5)
<b>Ecatepec</b> – no. (%)	36 (29.5)
<b>Los Reyes</b> – no. (%)	40 (32.8)
<b>Naucalpan</b> – no. (%)	24 (19.7)
<b>Tlalnepantla</b> – no. (%)	22 (18.0)
<b>Comorbilidades</b>	
<b>DM2</b> – no. (%)	10 (5.6)
<b>Dislipidemia</b> – no. (%)	52 (29.2)
<b>Virus de la Hepatitis B</b> – no. (%)	8 (4.5)
<b>Virus de la Hepatitis C</b> – no. (%)	4 (2.2)
<b>Características Clínicas</b>	
<b>Carga Viral</b> – Mediana (IQ 25%, 75%)	34,795 (8650 , 97000)
<b>CD4+</b> – Mediana (IQ 25%, 75%)	223 (109, 300)
<b>Tiempo de uso de ARV, meses</b> – Mediana (IQ 25%, 75%)	129 (100, 153)
<b>Numero de Esquemas</b> – Mediana (IQ 25%, 75%)	5 (4, 7)
<b>Cantidad de ARV empleados</b> – Mediana (IQ 25%, 75%)	11 (9, 13)
<b>Estadio</b>	
<b>A3</b> – no. (%)	29 (16.3)
<b>B2 – B3</b> – no. (%)	34 (19.1)
<b>C2</b> – no. (%)	9 (5.1)
<b>C3</b> – no. (%)	106 (59.6)



<b>Tabla 2. Características basales de los pacientes por uso de antirretrovirales</b>	
<b>Característica</b>	<b>N = 178</b>
<b>Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Analógicos Nucleosidos (ITRAN)</b>	
<b>Abacavir (ABV) — no. (%)</b>	147 (82.6)
<b>Didanosina (ddI) — no. (%)</b>	152 (85.4)
<b>Emtricitabina (FTC) — no. (%)</b>	94 (52.8)
<b>Lamivudina (LMV o 3TC) — no. (%)</b>	175 (98.3)
<b>Estavudina (d4T) — no. (%)</b>	127 (71.3)
<b>Zidovudina (ZDV o AZT) — no. (%)</b>	173 (97.2)
<b>Tenofovir (TDF o TFV) — no. (%)</b>	116 (65.2)
<b>Zalcitabina (ddC) — no. (%)</b>	44 (24.7)
<b>Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Analógicos Nucleosidos (ITRnAN)</b>	
<b>Efavirenz (EFV) — no. (%)</b>	92 (51.7)
<b>Nevirapina (NVP) — no. (%)</b>	77 (43.3)
<b>Etravirina (ETR o ETV) — no. (%)</b>	7 (3.9)

En cuanto al antecedente de uso de ARV del grupo de los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Analógicos Nucleosidos (ITRnAN) se encontró que 92 (51.7%) de los pacientes utilizó Efavirenz (EFV), 77 (43.3%) Nevirapina (NVP) y solo 7 (3.9%) Etravirina (ETR o ETV).

En el antecedente de uso del grupo de los Inhibidores de la Proteasa (IP) se encontró que 27 (15.2%) usaron Fosamprenavir (fAPV), 90 (50.6%) Indinavir (IDV), 38 (21.3%) Nelfinavir (NFV), 173 (97.2%) Ritonavir (RTV), 143 (80.3%) Saquinavir (SQV), 158 (88.8%) Lopinavir (LPV), 61 (34.3%) Atazanavir (ATV), 16 (9%) Tipranavir (TPV), solo 3 (1.7%) Darunavir (DRV) y 15 (8.4%) Amprenavir (AMP).

En cuanto a los ARV no clasificados en ninguno de los 3 grupos previamente mencionados, como el Enfuvirtide (ENF o T20), Maraviroc (MRV) y Raltegravir (RAL), solo 13 pacientes utilizaron ENF o T20.

<b>Tabla 3. Características basales de los pacientes por uso de antirretrovirales</b>	
<b>Característica</b>	<b>N = 178</b>
<b>Inhibidores de la Proteasa (IP)</b>	
<b>Fosamprenavir (fAPV) — no. (%)</b>	27 (15.2)
<b>Indinavir (IDV) — no. (%)</b>	90 (50.6)
<b>Nelfinavir (NFV) — no. (%)</b>	38 (21.3)
<b>Ritonavir (RTV) — no. (%)</b>	173 (97.2)
<b>Saquinavir (SQV) — no. (%)</b>	143 (80.3)
<b>Lopinavir (LPV) — no. (%)</b>	158 (88.8)
<b>Atazanavir (ATV) — no. (%)</b>	61 (34.3)
<b>Tipranavir (TPV) — no. (%)</b>	16 (9)
<b>Darunavir (DRV) — no. (%)</b>	3 (1.7)
<b>Amprenavir (AMP) — no. (%)</b>	15 (8.4)
<b>Otros</b>	
<b>Enfurvitide (ENF o T20) — no. (%)</b>	13 (7.3)
<b>Maraviroc (MRV) — no. (%)</b>	0 0
<b>Raltegravir (RAL) — no. (%)</b>	0 0

En cuanto a la prevalencia de las mutaciones están para su presentación se dividieron entre las que generan resistencia a ITRAN, a ITRnAN y a IP.

Las mutaciones que generan resistencia a los ITRAN se encontraron dentro del grupo de mutaciones a Análogos de Timidinicos (MAT) con prevalencia para M41L de 62% (111 pacientes, con IC95% del 54.7% al 68.8%), de D67N de 54.2% (97, IC95% 46.9 - 61.3%), K70R de 29.6% (53, IC95% 23.4-36.7%), 210W de 47.5% (85, IC95% 40.3 - 54.8%), 215Y de 53.6% (96, IC95% 46.3 - 60.8%), 215F de 24% (43, IC95% 18.4 - 30.8%), 219E de 14.5% (26, IC95% dl 10.1 - 20.4%) y de 219Q de 19% (34, IC95% 13.9% - 25.4%).

Tabla 4. Prevalencia de mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral (n=178)			
Mutación	Prevalencia	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>ITRAN / TAMS</b>			
<b>M41L</b> — no. (%)	111 (62)	54.7	- 68.8
<b>D67N</b> — no. (%)	97 (54.2)	46.9	- 61.3
<b>K70R</b> — no. (%)	53 (29.6)	23.4	- 36.7
<b>210W</b> — no. (%)	85 (47.5)	40.3	- 54.8
<b>215Y</b> — no. (%)	96 (53.6)	46.3	- 60.8
<b>215F</b> — no. (%)	43 (24)	18.4	- 30.8
<b>219E</b> — no. (%)	26 (14.5)	10.1	- 20.4
<b>219Q</b> — no. (%)	34 (19)	13.9	- 25.4

En cuanto a las no MAT se observó una prevalencia para la E44A del 1.1% (2 pacientes, con IC95% del 0.3% al 4%), la E44D de 17.3% (31, IC95% 12.5 - 23.5%), la A62V del 2.2% (4, IC95% 0.9 - 5.6%), la K65R de 4.5% (8, IC95% 2.3 - 8.6%), la D67 G/N/S de 57% (102, IC95% 49.7 - 64%), la T69N de 8.4% (15, con IC95% del 5.1% al 13.4%), la T69S de 0% (0, IC95% 0 - 2.1%), la T69G de 0.6% (1, IC95% 0.1 - 3.1%), la L74V de 22.9% (41, IC95% 17.4 - 29.6%), la V75T de 2.8% (5, IC95% 1.2 - 6.4%), la V75I de 2.2% (4, IC95% 0.9 - 5.6%), la V77L de 0% (0, IC95% 0.0 - 2.1%), la F116Y del 1.1% (2, IC95% 0.3 - 4%), la V118I de 37.4% (67, con IC95% 30.7 - 44.7%), la Q151M de 1.1% (2, IC95% 0.3 - 4%), la M184V de 79.9% (143, IC95% 73.4 - 85.1%) y la Y115F de 3.9% (7, IC95% 1.9 - 7.9%).

<b>Tabla 5. Prevalencia de mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral (n=178)</b>			
<b>Mutación</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>IC 95%</b>	
		<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
<b>ITRAN / No TAMS</b>			
<b>E44A</b> — no. (%)	2 (1.1)	0.3	4
<b>E44D</b> — no. (%)	31 (17.3)	12.5	23.5
<b>A62V</b> — no. (%)	4 (2.2)	0.9	5.6
<b>K65R</b> — no. (%)	8 (4.5)	2.3	8.6
<b>D67 G/N/S</b> — no. (%)	102 (57)	49.7	64
<b>T69N</b> — no. (%)	15 (8.4)	5.1	13.4
<b>T69S</b> — no. (%)	0 0	0	2.1
<b>T69G</b> — no. (%)	1 (0.6)	0.1	3.1
<b>L74V</b> — no. (%)	41 (22.9)	17.4	29.6
<b>V75T</b> — no. (%)	5 (2.8)	1.2	6.4
<b>V75I</b> — no. (%)	4 (2.2)	0.9	5.6
<b>V77L</b> — no. (%)	0 0	0	2.1
<b>F116Y</b> — no. (%)	2 (1.1)	0.3	4
<b>V118I</b> — no. (%)	67 (37.4)	30.7	44.7
<b>Q151M</b> — no. (%)	2 (1.1)	0.3	4
<b>M184V</b> — no. (%)	143 (79.9)	73.4	85.1
<b>Y115F</b> — no. (%)	7 (3.9)	1.9	7.9

Las mutaciones para el grupo de los ITRnAN se presentaron en el 7.3% para L100I (13 pacientes, con IC95% del 4.3% al 12%), la K101E de 6.1% (11, IC95% 3.5 - 10.7%), la K101H/P de 2.8% (5, IC95% 1.2 - 6.4%), la K103N del 30.2% (54, IC95% 23.9 - 37.3%), la K103H/S/T del 1.7% (3, IC95% 0.6 - 4.8%), la V106 A/I/M de 2.2% (4, IC95% 0.9 - 5.6%), la Y181C de 19% (34, IC95% 13.9 - 25.4%), la Y181I de 2.2% (4, IC95% 0.9 - 5.6%), la Y188 C/H/L de 6.7% (12, IC95% 3.9 - 11.4%), la G190A de 19% (34, IC95% 13.9 - 25.4%), la G190S de 3.4% (6, IC95% 1.5 - 7.1%), la P225H del 1.1% (2, IC95% 0.3 - 4%) y la M230L de 0.6% (1, IC95% 0.1 - 3.1%).

<b>Tabla 6. Prevalencia de mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral (n=178)</b>			
<b>Mutación</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>IC 95%</b>	
		<b>Inferior</b>	<b>- Superior</b>
<b>ITRnAN</b>			
<b>L100I</b> — no. (%)	13 (7.3)	4.3	- 12
<b>K101E</b> — no. (%)	11 (6.1)	3.5	- 10.7
<b>K101 H/P</b> — no. (%)	5 (2.8)	1.2	- 6.4
<b>K103N</b> — no. (%)	54 (30.2)	23.9	- 37.3
<b>K103 H/S/T</b> — no. (%)	3 (1.7)	0.6	- 4.8
<b>V106 A/I/M</b> — no. (%)	4 (2.2)	0.9	- 5.6
<b>Y181C</b> — no. (%)	34 (19)	13.9	- 25.4
<b>Y181I</b> — no. (%)	4 (2.2)	0.9	- 5.6
<b>Y188 C/H/L</b> — no. (%)	12 (6.7)	3.9	- 11.4
<b>G190A</b> — no. (%)	34 (19)	13.9	- 25.4
<b>G190S</b> — no. (%)	6 (3.4)	1.5	- 7.1
<b>P225H</b> — no. (%)	2 (1.1)	0.3	- 4
<b>M230L</b> — no. (%)	1 (0.6)	0.1	- 3.1

Las mutaciones de resistencia para IP tuvieron una prevalencia para D30N de 3.9% (7 pacientes, con IC95% de 1.9% al 7.9%), la V32I de 8.4% (15, IC95% 5.1 - 13.4%), la M46I de 38.5% (69, IC95% 31.7 - 45.8%), la M46L de 12.3% (22, IC95% 8.3 - 17.9%), la I47 A/V de 16.2% (29, IC95% 11.5 - 22.3%), la G48V de 12.3% (22, IC95% 8.3 - 17.9%), la I50 L/V de 6.1% (11, IC95% 3.5 - 10.7%), la I54M/L de 7.2% (13, IC95% 4.3 - 12.0%), la Q58E de 15.6% (28, IC95% 11 - 21.7%), la T74P de 5.6% (10, IC95% 3.1 - 10.0%), la L76V de 2.8% (5, IC95% 1.2 - 6.4%), la V82 A/F/T/S de 50.8% (91, IC95% 43.6 - 58.1%), la V82 L/T de 5.6% (10, IC95% 3.1 - 10%), la I84V de 35.8% (64, IC95% 29.1 - 43%), la N88S de 1.7% (3, IC95% 0.6 - 4.8%) y la L90M de 56.4% (101, IC95% 49.1 - 63.5%).

**Tabla 7. Prevalencia de mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral (n=178)**

Mutación	Prevalencia	IC 95%	
		Inferior	Superior
<b>Inhibidores de la Proteasa</b>			
<b>D30N</b> — no. (%)	7 (3.9)	1.9	7.9
<b>V32I</b> — no. (%)	15 (8.4)	5.1	13.4
<b>M46I</b> — no. (%)	69 (38.5)	31.7	45.8
<b>M46L</b> — no. (%)	22 (12.3)	8.3	17.9
<b>I47A/V</b> — no. (%)	29 (16.2)	11.5	22.3
<b>G48V</b> — no. (%)	22 (12.3)	8.3	17.9
<b>I50L/V</b> — no. (%)	11 (6.1)	3.5	10.7
<b>I54M/L</b> — no. (%)	13 (7.2)	4.3	12
<b>Q58E</b> — no. (%)	28 (15.6)	11	21.7
<b>T74P</b> — no. (%)	10 (5.6)	3.1	10
<b>L76V</b> — no. (%)	5 (2.8)	1.2	6.4
<b>V82 A/F/T/S</b> — no. (%)	91 (50.8)	43.6	58.1
<b>V82 L/T</b> — no. (%)	10 (5.6)	3.1	10
<b>I84V</b> — no. (%)	64 (35.8)	29.1	43
<b>N88S</b> — no. (%)	3 (1.7)	0.6	4.8
<b>L90M</b> — no. (%)	101 (56.4)	49.1	63.5

Al traducir las mutaciones en resistencias a los ARV se encontró una prevalencia de resistencia de por lo menos a un solo ITRAN o mas del 93.8% (167 pacientes, IC95% de 89.2% al 96.5%), a un solo ITRnAN del 61.2% (109, IC95% 53.9 - 68%) y a un solo IP de 91% (162, IC95% 85.9 - 94.2%).

Se obtuvo una resistencia por genotipo en el grupo de los ITRAN para ABV del 86.5% (152 pacientes, con IC95% del 80.7% al 90.8%), ddI de 87% (155, IC95% 81.4 - 91.2%), 3TC del 85.3% (152, IC95% 79.5 - 89.8%), d4T de 90.4% (161, IC95% 85.2 - 94.0%), ZDV de 88.2% (157, IC95% 82.6 - 92.2%) y TFV de 33.7% (60, IC95% 27.2 - 40.9%).

<b>Tabla 8. Prevalencia de resistencia por mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral</b>			
<b>Antirretroviral al que se tiene resistencia</b>	<b>Prevalencia N = 178</b>	<b>IC 95%</b>	
		<b>Inferior</b>	<b>- Superior</b>
<b>ITRAN</b>			
<b>ABV</b> — no. (%)	154 (86.5)	80.7	- 90.8
<b>ddl</b> — no. (%)	155 (87)	81.4	- 91.2
<b>3TC</b> — no. (%)	152 (85.3)	79.5	- 89.8
<b>d4T</b> — no. (%)	161 (90.4)	85.2	- 94
<b>ZDV</b> — no. (%)	157 (88.2)	82.6	- 92.2
<b>TFV</b> — no. (%)	60 (33.7)	27.2	- 40.9

En el grupo de los ITRnAN, se obtuvo una prevalencia de resistencia por genotipo para EFV de 60.6% (108 pacientes, con IC95% del 53.3% al 67.6%), NVP de 61.2% (109, IC95% 53.9 - 68.1%) y ETV de 7.8% (14, IC95% 4.7 - 12.8%).

<b>Tabla 9. Prevalencia de resistencia por mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral</b>			
<b>Antirretroviral al que se tiene resistencia</b>	<b>Prevalencia N = 178</b>	<b>IC 95%</b>	
		<b>Inferior</b>	<b>- Superior</b>
<b>ITRAN</b>			
<b>EFV</b> — no. (%)	108 (60.6)	53.3	- 67.6
<b>NVP</b> — no. (%)	109 (61.2)	53.9	- 68.1
<b>ETV</b> — no. (%)	14 (7.8)	4.7	- 12.8

En el grupo de los IP, se obtuvo una prevalencia de resistencia por genotipo para fAPV de 73.5% (131 pacientes, con IC95% del 66.7% al 79.5%), IDV de 79.7% (142, IC95% 73.3 - 85.0%), NFV de 74.7% (133, IC95% 67.9 - 80.5%), RTV de 79.2% (141, IC95% 72.7 - 84.5%), SQV de 76.9% (137, IC95% 70.3 - 82.5%), LPV de 79.2% (141, IC95% 72.7 - 84.5%), ATV de 81.4% (145, IC95% 75.1 - 86.5%), TPV de 18.5% (33, IC95% 13.5 - 24.9%) y DRV de 8.4% (15, IC95% 5.2 - 13.4%).

Tabla 10. Prevalencia de resistencia por mutaciones con IC95% de los pacientes multi-tratados con falla viral			
Antirretroviral al que se tiene resistencia	Prevalencia N = 178	IC 95% Inferior - Superior	
<b>ITRnAN</b>			
<b>fAPV</b> — no. (%)	131 (73.5)	66.7	- 79.5
<b>IDV</b> — no. (%)	142 (79.7)	73.3	- 85
<b>NFV</b> — no. (%)	133 (74.7)	67.9	- 80.5
<b>RTV</b> — no. (%)	141 (79.2)	72.7	- 84.5
<b>SQV</b> — no. (%)	137 (76.9)	70.3	- 82.5
<b>LPV</b> — no. (%)	141 (79.2)	72.7	- 84.5
<b>ATV</b> — no. (%)	145 (81.4)	75.1	- 86.5
<b>TPV</b> — no. (%)	33 (18.5)	13.5	- 24.9
<b>DRV</b> — no. (%)	15 (8.4)	5.2	- 13.4

En cuanto al riesgo de desarrollar resistencia a algún ARV de amplia barrera genética, se analizo primero el ETV del grupo de los ITRnAN, encontrando que el antecedente del uso del EFV mostro una RMP de 1.27 (IC 95% de 0.42 - 3.82, p = 0.4), de NVP RMP de 0.98 (IC 95% de 0.32 - 2.95, p = 0.6) y ETV de 5.30 (IC 95% de 0.92 - 30.24, p = 0.09). En el análisis multivariado ajustado por el antecedente del uso de los cada ITRnAN se observo una RM ajustada para el antecedente del uso de EFV de 1.50 (IC 95% de 0.46 - 30.88, p = 0.5), de NVP de 1.17 (IC 95% de 0.36 - 193.96, p = 0.1) y de ETV de 6.06 (IC 95% de 1.002 - 36.66, p = 0.05).

Tabla 11. Riesgo de desarrollar resistencia cruzada a ETV entre los ITRnAN								
Antirretroviral al que se tiene antecedente de uso	RMP	IC 95%		p	RMA	IC 95%		P
		Inferior	- Superior			Inferior	- Superior	
<b>ITRAN</b>								
<b>EFV</b>	1.33	0.42	- 3.82	0.4	1.57	0.46	- 30.88	0.5
<b>NVP</b>	1.01	0.32	- 2.95	0.6	1.17	0.36	- 193.96	0.01
<b>ETV</b>	5.35	0.92	- 30.24	0.1	6.06	1.002	- 36.66	0.1



En cuanto al riesgo de desarrollar resistencia al DRV del grupo de los IP, se encontró que el antecedente del uso del IDV mostro RMP de 2.92 (IC 95% de 0.89 - 9.56, p = 0.05), el NFV RMP de 0.54 (IC 95% de 0.11 - 2.51, p = 0.6) , el RTV RMP de 0.47 (IC 95% de 0.05 - 4.33, p = 0.9) , el SQV RMP de 3.69 (IC 95% de 0.46 - 25.18, p = 0.9) , el LPV RPM de 2.09 (IC 95% de 0.26 - 16.75, p = 0.7) , el ATV RMP de 0.12 (IC 95% de 0.01 - 0.95, p = 0.1) , el TPV RMP de 0.70 (IC 95% de 0.08 - 5.73, p = 0.6) y para el antecedente del uso de DRV de 3.55 (IC 95% de 0.34 - 36.33, p = 0.8).

En el análisis multivariado ajustado por el antecedente del uso de los cada IP se observo una RM ajustada para el antecedente del uso de IDV de 0.50 (IC 95% de 0.14 - 1.83, p = 0.2), de NFV de 1.30 (IC 95% de 0.25 - 6.57, p = 0.7) , de SQV de 0.40 (IC 95% de 0.04 - 3.45, p = 0.4) , de ATV de 6.43 (IC 95% de 0.81 - 51.01, p = 0.07) y de TPV de 1.35 (IC 95% de 0.14 - 12.76, p = 0.7)

Tabla 12. Riesgo de desarrollar resistencia cruzada a DRV entre los IP										
Antirretroviral al que se tiene antecedente de uso	RMP	IC 95%			p	RMA	IC 95%		P	
		Inferior	-	Superior			Inferior	-		Superior
IP										
IDV	2.95	0.89	-	9.56	0.1	0.52	0.14	-	1.83	0.2
NFV	0.53	0.11	-	2.51	0.3	1.36	0.25	-	6.57	0.7
RTV	0.58	0.05	-	4.33	0.9	-	-	-	-	-
SQV	3.73	0.46	-	25.18	0.9	0.44	0.04	-	3.45	0.4
LPV	2.16	0.26	-	16.75	0.7	-	-	-	-	-
ATV	0.12	0.01	-	0.95	0.1	6.43	0.81	-	51.01	0.1
TPV	0.78	0.08	-	5.73	0.6	1.35	0.14	-	12.76	0.7
DRV	3.61	0.34	-	36.33	0.8	-	-	-	-	-

En cuanto al riesgo de desarrollar resistencia al TPV del grupo de los IP, se encontró que el antecedente del uso del IDV mostro RMP de 0.77 (IC 95% de 0.36 - 1.66, p = 0.3), el NFV RMP de 0.78 (IC 95% de 0.29 - 2.06, p = 0.4) , el RTV RMP de 1.17 (IC 95% de 0.13 - 10.42, p = 0.7) , SQV con RMP de 2.83 (IC 95% de 0.81 - 9.88, p = 0.6) , el LPV RMP de 0.89 (IC 95% de 0.28 - 2.89, p = 0.5) , el ATV RMP de 2.09 (IC 95% de 0.97 - 4.50, p = 0.05) , el TPV RMP de 1.01 (IC 95% de 0.27 - 3.78, p = 0.6) y de DRV de 2.23 (IC 95% de 0.19 - 1.82, p = 0.4).

En el análisis multivariado ajustado por el antecedente del uso de los cada IP se observo una RM ajustada para el antecedente del uso de IDV de 1.31 (IC 95% de 0.55 - 3.08, p = 0.5), del NFV de 1.12 (IC 95% de 0.40 - 3.11, p = 0.8) , del SQV de 0.21 (IC 95% de 0.04 - 1.00, p = 0.05) , del LPV de 0.94 (IC 95% de 0.27 - 3.28, p = 0.9) , del ATV de 0.40 (IC 95% de 0.17 - 0.91, p = 0.03), del TPV de 1.47 (IC 95% de 0.35 - 6.13, p = 0.5) y del DRV de 0.25 (IC 95% de 0.01 - 4.38, p = 0.3).

Tabla 13. Riesgo de desarrollar resistencia cruzada a TPV entre los IP								
Antirretroviral al que se tiene antecedente de uso	RMP	IC 95%		p	RMA	IC 95%		P
		Inferior	- Superior			Inferior	- Superior	
IP								
IDV	0.80	0.36	- 1.66	0.3	1.31	0.55	- 3.08	0.5
NFV	0.81	0.29	- 2.06	0.4	1.12	0.4	- 3.11	0.8
RTV	1.26	0.13	- 10.42	0.7	-	-	-	-
SQV	2.84	0.81	- 9.88	0.6	0.21	0.04	- 1	0.1
LPV	0.97	0.28	- 2.89	0.5	0.94	0.27	- 3.28	0.9
ATV	2.12	0.97	- 4.5	0.1	0.4	0.17	- 0.91	0.03
TPV	1.01	0.27	- 3.78	0.6	1.47	0.35	- 6.13	0.5
DRV	2.28	0.19	- 1.82	0.4	0.25	0.01	- 4.38	0.3

### 13.- DISCUSION

El presente estudio ofrece una panorámica de mutaciones que generan resistencia a ARV en pacientes multi-tratados con falla viral, que si bien, existe información sobre mutaciones que generan resistencia, en este tipo de pacientes , a nivel internacional, en nuestro país esta documentación es escasa, lo que dificulta a los médicos tratantes de esta entidad la selección mas adecuada de un esquema en pacientes multiexperimentados

En el presente , se observó una frecuencia alta de hombres, esta proporción concuerda con prevalencia nacional de hombres infectados por VIH según CENSIDA **(25)**. Se observo de igual forma una alta prevalencia de co-infección con hepatitis B y C, lo cual es de esperarse ya que comparten mecanismos de transmisión similares, sobre todo en pacientes con prácticas sexuales de alto riesgo situación ya documentada en artículos previos como el realizado por Victoria MB et al quien en 1582 casos reportados de Brazil encontró una prevalencia de hepatitis C del 4.4% **(26)** o bien para hepatitis B como el reportado por Zhou J et al quien en “The TREAT Asia HIV Observational Database” encontró una prevalencia en 1638 pacientes con VIH del 7%, sin embargo su alta prevalencia se debe primordialmente al hecho conocido que en Asia la hepatitis B es un serio problema de salud pública. **(27)**. El numero de esquemas y de ARV empleados demuestra la cantidad de combinaciones posibles en pacientes multiexperimentados con situaciones tales como en las que solo se cambio un ARV por otro de la misma familia con la consecuente monoterapia funcional o en algunos casos con resistencia cruzada.

Este es el primer estudio que ofrece una perspectiva de los ARV mas empleados en población con VIH en el seguro social, demostrando que algunos ARV como el EFV que actualmente es recomendado como de primera opción, por su perfil de seguridad eficacia

demostrada y posología menos del 50% de la población lo ha utilizado, a diferencia del IDV que se utilizó en la mayoría de pacientes, con diagnóstico de VIH a partir de 1997 y que actualmente no se recomienda por toxicidad y número de tomas. Estos cambios también se deben a múltiples factores, como modificación y actualización de las recomendaciones internacionales, costos, toxicidad así como la disponibilidad de los fármacos en farmacia. **(28)**

Los ARV más utilizados en la actualidad son los ITRAN, como parte del esqueleto del tratamiento como se sugiere en las guías las cuales recomiendan el uso de un IP o ITRnAN con dos ITRAN, sin embargo la frecuencia entre la utilización entre el grupo de IP y los ITRnAN, los IP son más frecuentemente utilizados en algunas entidades **(29)**.

Las mutaciones para su estudio se clasifican según al grupo de ARV que las generan, el presente estudio muestra la prevalencia de estas mutaciones en poblaciones que han presentado falla viral, lo cual se espera provea mayor información a estudios previos donde solo tratan pacientes sin tratamiento. Las Mutaciones a Análogos de Timidimicos (MAT) se observaron con alta frecuencia, del 20 al 60%, inferior a la frecuencia del uso de este grupo de ARV, debido a que las mutaciones que generan resistencia no son necesariamente debido a una, sino a sus combinaciones tanto del grupo de los MAT como de los no MAT. En el grupo no MAT que generan resistencia a los ITRAN se observó una frecuencia muy baja, excepto para la D67 G/N/S, cuya frecuencia está presente en el 50% de los casos.

La prevalencia de mutaciones de resistencia a los ITRnAN es en promedio inferior a las MAT, teniendo un margen de prevalencia del 0.5% al 30%, esto debido a que su uso fue inferior al grupo de los ITRAN y por consiguiente su frecuencia inferior. Las mutaciones de resistencia a los IP fue un grupo con una prevalencia casi tan alta como las MAT, debido

primordialmente a que su frecuencia de utilización fue alta , para IP hasta 97% de los casos lo cual explicaría la alta prevalencia de mutaciones.

En cuanto a la resistencia de los ARV se observó que esta fue mayor al antecedente del uso de cada ARV, por ejemplo con mayor resistencia al ABV del 86% y su antecedente de uso del 82% o a los de amplia barrera genética donde la frecuencia del uso de DRV y TPV fue de 1.7% y 8.4% respectivamente, mientras que la prevalencia de resistencia fue del 8.4% y 18.5% de cada uno, lo cual manifiesta el posible papel de las mutaciones transmitidas o resistencias cruzadas. **(30 - 31)**

Para demostrar el posible papel de las mutaciones generadas por resistencias cruzadas se realizó un análisis multivariado por el antecedente de uso de cada antirretroviral, sin embargo posiblemente debido a que el diseño del estudio y la muestra calculada era inferior al necesario para un análisis multivariado, ningún antecedente resultó significativo para los ARV de amplia barrera genética, excepto el antecedente de uso de ATV que genera un papel protector a resistencia para TPV, esto debido a que la mutación I50L genera resistencia al ATV, pero al aparecer, esta genera a su vez protección al TPV. **(32)**

El presente estudio demuestra que cada paciente con falla virológica tiene virus con diversas mutaciones que potencialmente podrían generar nueva falla , por lo que el análisis de un paciente con múltiples ARV usados y con falla necesita una evaluación integral con un mapeo genotípico, así como evitar utilizar o limitar el uso de ARV de amplia barrera genética de nueva generación en los tratamientos de inicio

## 14.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- [http://www.who.int/hiv/data/2009\\_global\\_summary.gif](http://www.who.int/hiv/data/2009_global_summary.gif), del 4 de Marzo del 2010
- 2.- Lohse N, Hansen AB, Pedersen G. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146:87-95
- 3.- Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA.* 2008;300:51-9
- 4.- Mzileni MO, Longo-Mbenza B, Chephe TJ. Mortality and causes of death in HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy at Tshepang Clinic in Doctor George Mukhari Hospital. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118:548-54
- 5.- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA.* 2000;283:2417-2426.
- 6.- Vázquez-Valls E, Escoto-Delgadillo M, López-Márquez FC, Castellero-Manzano M, Echegaray-Guerrero E, Bitzer-Quintero OK, *et al.* Molecular epidemiology of HIV type 1 in Mexico: emergence of BG and BF intersubtype recombinants. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2010;26:777-81.
- 7.- Soriano V, Gonzalez-Lahoz J. Manual del SIDA. 8.<sup>a</sup> Edicion. Barcelona Publicaciones Permanyer; 2009
- 8.- Erice A, Mayers DL, Strike DG, et al. Brief report: Primary infection with zidovudine-resistant human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1993;328:1163-1165.
- 9.- Ristig MB, Arens MQ, Kennedy M, Powderly W, Tebas P. Increasing prevalence of resistance mutations in antiretroviral-naïve individuals with established HIV-1 infection from 1996-2001 in St. Louis. *HIV Clin Trials.* 2002;3:155-60.
- 10.- Ross L, Lim ML, Liao Q, Wine B, Rodriguez AE, Weinberg W, Shaefer M. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials.* 2007;8:1-8.
- 11.- Alteri C, Svicher V, Gori C, D'Arrigo R, Ciccozzi M, Ceccherini-Silberstein F, Sella M, Bardacci SA, Giuliani M, Elia P, Scognamiglio P, Balzano R, Orchi N, Girardi E, Perno CF. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naïve to the antiretroviral drugs. *BMC Infect Dis.* 2009;9:111.

- 12.- Almeida FJ, Berezin EN, Rodrigues R, Sáfadi MA, Arnoni MV, Oliveira C, Brígido LF. Diversity and prevalence of antiretroviral genotypic resistance mutations among HIV-1-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:104-9.
- 13.- Ruelle J, Roman F, Vandembroucke TA, Lambert C, Fransen K, Echahidi F, et al. Transmitted drug resistance, selection of resistance mutations and moderate antiretroviral efficacy in HIV-2: Analysis of the HIV-2 Belgium and Luxembourg database. *BMC Infectious Diseases* 2008; 8:21
- 14.- Eyer-Silva WA, Couto-Fernandez JC, Silva-de-Jesus C, Morgado MG. Prevalence of HIV type 1 drug resistance mutations in treatment-naïve and experienced patients from resource-limited settings with universal access to antiretroviral therapy: a survey in two small Brazilian cities. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103:143-9.
- 15.- Chin BS, Choi JY, Choi JY, Kim GJ, Kee MK, Kim JM, Kim SS. Antiretroviral genotypic resistance mutations in HIV-1 infected Korean patients with virologic failure. *J Korean Med Sci*. 2009;24:1031-7.
- 16.- Idigbe E, Chaplin B, Ekong E, Idoko J, Adewole I, Eisen G, Sankale JL, Murphy R, Kanki P. ART Drug resistance mutations in ART-experienced and newly initiated patients in Nigeria. Poster of the 8th European HIV Drug Resistance Workshop. 2010 Julio 21-25; Vienna, Austria. (Poster)
- 17.- Bermudez-Aza EH, Kerr LR, Pinho AA, Mello MB, de Brito AM, Dourado MIC, *et al*. Antiretroviral drug resistance in men who have sex with men in Brazil. Poster of the AIDS 2010. 2010 Julio 18-23; Vienna, Austria (Poster)
- 18.- Saravanan S, Vidya M, Kantor R, Smith DM, Kumarasamy N, Balakrishnan P, *et al*. Low prevalence of darunavir resistance mutations among HIV-1-infected patients exposed to second-line protease inhibitors in South India. Poster of the AIDS 2010. 2010 Julio 18-23; Vienna, Austria (Poster)
- 19.- Inocência LA, Azevedo A, Silva-de-Jesus C, Rachid MC, Souza DF, Veloso V, Simão M, Couto-Fernandez J. Brazilian network for HIV-1 genotyping (RENAGENO): prevalence of drug resistance mutations and HIV-1 subtypes among patients under antiretroviral therapy in Rio de Janeiro, Brazil. Poster of the AIDS 2010. 2010 Julio 18-23; Vienna, Austria (Poster)
- 20.- Claassen M, Van-Zyl GU, Preiser W. HIV-1 drug resistance mutations in a diagnostic setting, within the South African public health sector. Poster of the AIDS 2010. 2010 Julio 18-23; Vienna, Austria (Poster)
- 21.- Arteaga G, Castillo J, Martínez A, Mendoza Y, Meléndez J, Mojica D, Samaniego R, Page KR, Pascale JM. Prevalence of HIV drug resistance in treatment experienced,

chronically HIV-infected individuals from Panama. Poster of the AIDS 2010. 2010 Julio 18-23; Vienna, Austria (Poster)

22.- Duran AS, Losso MH, Salomón H, Harris DR, Pampuro S, Soto-Ramirez LE, Duarte, *et al.* Drug resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. AIDS. 2007;21(2):199-205.

23.- Escoto-Delgadillo M, Vázquez-Valls E, Ramírez-Rodríguez M, Corona-Nakamura A, Amaya-Tapia G, Quintero-Pérez N, *et al.* Drug-resistance mutations in antiretroviral-naïve patients with established HIV-1 infection in Mexico. HIV Med. 2005;6(6):403-9.

24.- Vidal-Laurencio E, Cabrera-Ruiz L, Flores-Gaxiola A, Gaytan-Martinez J, Torres I, Soto-Ramirez LE. Genotypic resistance in patients with failure to two or more ARV combinations in Mexico. Results of a pilot program. Poster del 8th European HIV Drug Resistance Workshop. 2010 Julio 21-25; Vienna, Austria. (Poster)

25.- Cordova Villalobos JA, Hernandez Avila M, Izazola Licea JA. El VIH/SIDA en México 2010. CENSIDA Primera Edición, Mexico 2010

26.- Victoria MB, Victoria Fda S, Torres KL, Kashima S, Covas DT, Malheiro A. Epidemiology of HIV/HCV coinfection in patients cared for at the Tropical Medicine Foundation of Amazonas. Braz J Infect Dis. 2010;14(2):135-40.

27.- Zhou J, Dore GJ, Zhang F, Lim PL, Chen YM; TREAT Asia HIV Observational Database. Hepatitis B and C virus coinfection in The TREAT Asia HIV Observational Database. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(9):1510-8

28.- Walensky RP, Wood R, Ciaranello AL, Paltiel AD, Lorenzana SB, Anglaret X, Stoler AW, Freedberg KA. Scaling up the 2010 World Health Organization HIV Treatment Guidelines in resource-limited settings: a model-based analysis. PLoS Med. 2010 Dec 21;7(12):e1000382.

29.- Soto Ramirez LE, Herrera Basto E. Guia de Manejo Antiretroviral de las personas con VIH. CENSIDA Cuarta Edición. México 2009.

30.- Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. PLoS One. 2010 Oct 7;5(10):e12718.

31.- Yerly S, von Wyl V, Ledergerber B, Böni J, Schüpbach J, Bürgisser P, *et al.* Transmission of HIV-1 drug resistance in Switzerland: a 10-year molecular epidemiology survey. AIDS. 2007 Oct 18;21(16):2223-9.

32.- Rhee SY, Taylor J, Fessel WJ, Kaufman D, Towner W, Troia P, *et al.* HIV-1 protease mutations and protease inhibitor cross-resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(10):4253-61.





## ANEXO 2

### Algoritmo de CREST para Mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral

The CREST Algorithm - Vers on 12, February 2006  
Modified by LESotc (May 2009, v 5.0)

#### Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

ARV susceptibility interpretation

- SENSITIVE
- possible resistance
- resistance

#### Thymidine-associated mutations (TAMs)

Codon	Required linked mutation(s)	Susceptibility to antiretroviral drug					
		ABV	ddI	3TC/FTC	d4T	ZDV	TFV
M41L		possible resistance	SENSITIVE	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance	possible resistance
E67N		possible resistance	SENSITIVE	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance	SENSITIVE
K70R		possible resistance	SENSITIVE	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance	SENSITIVE
L210W		SENSITIVE	SENSITIVE	SENSITIVE	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance
T215F/Y		possible resistance	SENSITIVE	SENSITIVE	resistance	resistance	SENSITIVE
K219R/Q		possible resistance	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance	possible resistance	SENSITIVE
> 2 TAMs (incl 210)		resistance	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance	SENSITIVE
> 2 TAMs (incl 215)	T215F/Y	resistance	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance	SENSITIVE
≥ 1 x TAMs (incl 215)	T215F/Y + M184V	resistance	possible resistance	resistance	resistance	resistance	SENSITIVE
+2 of D67N, K70R, T215F/Y or K219Q	M41L +/-or L210W	resistance	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance	resistance

#### Other mutations in the RT region conferring reduced susceptibility to NRTIs

Codon	Required linked mutation(s)	Susceptibility to antiretroviral drug					
		ABV	ddI	3TC	d4T	ZDV	TFV
E44A/D	M41L +/-or L215Y	SENSITIVE	SENSITIVE	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance
K66R		resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance
D67 Deletion	T69G	possible resistance	SENSITIVE	possible resistance	possible resistance	SENSITIVE	SENSITIVE
68SS69	T215Y	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance
T69N		SENSITIVE	SENSITIVE	SENSITIVE	SENSITIVE	resistance	resistance
69+D+70		resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance
T69G+	69 or 68 or 67 or 68 or 70 between 69 and 70	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance
L74V		resistance	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance	resistance
V75T		SENSITIVE	SENSITIVE	SENSITIVE	resistance	resistance	resistance
V118R	T215Y +/-or M41L	SENSITIVE	SENSITIVE	resistance	SENSITIVE	resistance	resistance
C151M	A62V +/-or V75 +/-or F77 +/-or Y115Y	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance
M184V		possible resistance	possible resistance	resistance	SENSITIVE	resistance	SENSITIVE
M184V	K66R +/-or L36V +/-or Y115F	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance	resistance



### Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

Codon	Susceptibility to antiretroviral drug		
	EFV o NVP 1 o más	Etravirina 3 o más	Score de ETV ≥4= R, E2-5
V80I	Yellow	Red	1
A95G	Yellow	Red	1
L100I	Yellow	Red	2.5
K101E/H/P	Yellow	Red	101P=2.5 101E/H=1
K103N/S/T	Red	Green	
Y108A/I	Red	Red	106I=1.5
Y108I	Red	Green	
E138A	Red	Red	1.5
V179D/F/T	Yellow	Red	179F=1.6 179D/T=1
Y181C/W/V	Red	Red	181I/V=3 181C=2.5
Y185C	Red	Green	
Y189L	Red	Red	
V189I	Yellow	Green	
G190A/S	Red	Red	190S=1.5 180A=1
H221Y	Yellow	Red	
F225H	Yellow	Red	
M230L	Yellow	Red	2.5

### Protease Inhibitors

Codon Change	Extra muts req.	Susceptibility to antiretroviral drug							TPV >10R ≤ 3S	DRV > 5= R
		IAPV	IDV	NFV	RTV	SOV	LPV	ATV		
D32N		Blue	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	L10V=1	V11I=1.5
V32I	I47A/V	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	L24I=-2	V32I=2.5
M46I	V82A/F/S/T	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	M36I=2	L33F=2.5
G48V		Blue	Blue	Blue	Blue	Red	Blue	Blue	K43T=2	I47V=-2.5
I50L		Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Red	M46L=1	I80V=-4.5
I50V		Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	M7V=6	I54M=-3.5
I54L/M/V		Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	I50L/V=-4	I54L=-1.5
V82A/F/S/T		Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	I64A/M/V=3	G73S=1.6
I84V		Red	Blue	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	I56L=-7	T74P=0.5
L90M		Blue	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	Q58E=5	L76V=-3.5
> 1 of 3D, 46, 82, 84, 80		Red	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	T74P=6	I84V=-3.5
> 5 of L10F/H/V, K20M/R, L24I, V32I, L33F, M36I/V, M46I/L, I47A/V, G48M/V, I60V, F63L, I64A/L/M/S/T/V, L83P, A71V, G73S, L76V, V82A/F/S/T, I84V, L90M		Red	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	L78V=-2	L89V=-3
> 4 of L10F/H/V, K20M/R, L24I, L33F/H/V, M36I/L/V, M46I/L, G48V, I64L/V, L83P, A71H/T/V, G73A/Q/S/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M		Red	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	V82L/T=5	
> 7 of L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I64A/M/V, Q58E, H69K, T74P, V82L/T, N88D, I84V		Red	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	K66I=-5	
≥ 3 of V91I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V		Red	Blue	Red	Blue	Blue	Blue	Blue	I84V=2	

Criteria for LPV, ATZ, TPV and DRV apply also for boosted treatment.

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

MES	Septiembre 2010	Octubre 2010	Noviem 2010	Diciem 2010	Enero 2011	Febr 2011	Marzo 2011
<b>Recuperación y revisión bibliográfica.</b>							
<b>Elaboración de protocolo</b>							
<b>Presentación del protocolo al comité de investigación</b>							
<b>Recolección de información</b>							
<b>Análisis de resultados</b>							
<b>Escritura e informe de resultados</b>							
<b>Presentación de la versión final</b>							

Carta  
**Consentimiento Informado**  
**Paciente**

**Consentimiento para participar en el estudio de investigación:**

**Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”**

Siendo usted derechohabiente atendido en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se le invita a participar en el estudio de llamado “Prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza””. Este estudio se realizará en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” para revisión y ajuste de tratamiento antirretroviral de rescate, invitándosele a participar únicamente con la información del genotipo del virus y su historial de tratamiento. Esta información será obtenida del historial médico y se vaciara de manera anónima en una base de datos para su análisis y retroalimentación.

**Antecedentes:**

**Resistencias a Antiretrovirales en pacientes con VIH:** en la actualidad existe poca información a nivel mundial e internacional sobre el perfil de mutaciones de resistencia que se generan en un paciente multi-tratado, haciendo la elección del tratamiento totalmente empírico a menos que se realice un perfil de mutaciones que resulta costoso en la actualidad. Todos paciente que es enviado al GERA se le es autorizado la realización de un genoma de mutaciones para el VIH, esta información recolectada de todo paciente que es enviado al GERA Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” puede generar información del tipo de tratamiento antirretroviral de rescate que puede ser usado en caso de tener un paciente con semejantes características.

**La pregunta de investigación.**

Esta investigación la siguiente pregunta:

¿Cual es la prevalencia de mutaciones que confieren resistencia al tratamiento antirretroviral en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”?

**Beneficios:**

Encontrar que tipo de patrón de resistencias a antirretrovirales tienen los pacientes con VIH multi-tratados

**Riesgos o molestias:**

Existe la posibilidad que el paciente se sienta evidenciado y expuesto, sin embargo su nombre permanecerá en el anonimato todo el tiempo, siendo los investigadores los únicos que sabrán los nombres de los pacientes.

**Tratamientos alternos:**

No será necesaria la utilización de tratamientos alternos.

**Expediente:**

Se utilizara información del expediente necesaria para fines de este estudio, información que concuerda con la proporcionada por su médico tratante para la elección de un tratamiento antirretroviral de rescate.

**Costos y pagos:**

Su participación en el estudio no tendrá costo alguno para usted.

**Confidencialidad:**

En este estudio, sus médicos tomarán nota de sus iniciales, sexo, edad, e historial de antirretrovirales. **No se le identificará a usted personalmente en ninguno de los informes de este estudio.** La información obtenida, datos personales y estudios de laboratorio se mantendrán de forma confidencial.

**Preguntas:**

Si tiene alguna pregunta sobre el estudio puede realizarlas al Dr Rafael Arias Flores o al Dr. Jesús Gaytán Martínez, teléfono 55 54 08 2983.

**Derechos legales y firmas:**

Su firma abajo indica que usted acepta participar en el este estudio descrito anteriormente.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Parentesco

Confirmo que he explicado la naturaleza y propósito, así como los beneficios y riesgos de los procedimientos del estudio.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador